

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 296 840 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 9/30
A 61 K 9/50

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 K / 287 419 3

(22) 28.02.86

(44) 19.12.91

(71) siehe (73)

(72) Steinicke, Annedore, Dr. rer. nat.; Röhr, Kurt, DE

(73) Berlin-Chemie AG, Glienicker Weg 125, O - 1199 Berlin, DE

(54) **Verfahren zur Herstellung von verdauungsenzymgeschützten oral anwendbaren Arzneimitteln**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von verdauungsenzymgeschützten oral anwendbaren Arzneimitteln in Form von Tabletten, Dragees, Granulaten, Kapseln, Mehrschichttabletten und Saft in Mikrokapseln und gegebenenfalls noch weiteren Wirkstoffen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die Zubereitung resorptionsfördernde Stoffe wie Tenside zugemischt werden und die Zubereitung einen Überzug erhält, der erst im Dickdarm durch die enzymatische Tätigkeit der Dickdarmbakterien aufgelöst wird.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von verdauungsenzymgeschützten oral anwendbaren Arzneimitteln in Form von Tabletten, Dragees, Granulaten, Kapseln, Mehrschichttabletten und Saft in Mikrokapseln und gegebenenfalls noch weiteren Wirkstoffen, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zubereitung einen Überzug, der erst im Dickdarm durch die enzymatische Tätigkeit der Dickdarmbakterien aufgelöst wird, aus Pektin, Alginin, mikrokristalliner Cellulose, Cellulosederivaten wie Celluloseacetylphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Celluloseacetosuccinat, aus Benzophenylsalicylat, Styrol-Maleinsäure-Copolymere und/oder wirkungsähnlichen Stoffen erhält und der Zubereitung resorptionsfördernde Stoffe wie nichtionische oberflächenaktive Mittel vom Ethertyp des Polyoxyethylens, anionische oberflächenaktive Mittel, kationische oberflächenaktive Mittel, ampholytische oberflächenaktive Mittel, Gallensäuren und Alkalisalze der Gallensäure zugemischt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als resorptionsfördernde Stoffe Eiweißettsäurekondensate, Laurylsulfonat und höhere Alkoholether des Polyoxyethylens eingesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Präparates, das Kohlenhydrate, Lipide oder Proteine bzw. Komplexe dieser Substanzgruppen enthält und oral wirksam ist.

Formulierungen, die höhermolekulare Kohlenhydrate, Peptide, Lipide einzeln, im Gemisch oder in Form von Komplexverbindungen enthalten, sind dadurch gekennzeichnet, daß sie als Injektion oder Infusion verabreicht werden müssen, um ihre Wirkung entfalten zu können. Das rührt daher, daß diese Wirkstoffe auf Grund ihrer chemischen Zusammensetzung durch die Verdauungsenzyme im Magen-Darm-Trakt abgebaut und auf Grund ihrer Molekülgröße und physikalisch-chemischer Beschaffenheit kaum resorbiert werden, so daß eine orale Anwendung bisher ökonomisch noch nicht realisierbar war.

Das Ziel der Erfindung besteht darin, für solche Wirkstoffe ein Verfahren zur Herstellung einer oral anwendbaren Arzneimittelzubereitung aufzuzeigen, das ökonomisch vorteilhaft anwendbar ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von oral anwendbaren Formulierungen mit Wirkstoffen zu erhalten, die normalerweise durch die Verdauungsenzyme abgebaut werden und zum anderen durch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften nicht oder kaum resorbiert werden.

Durch Umhüllung der oralen Zubereitung mit mindestens 2 Schichten kann erreicht werden, daß das Arzneimittel erst in den unteren Darmabschnitten freigesetzt wird, in denen körpereigene proteolytische, amyolytische und lipolytische Enzyme kaum noch vorhanden sind.

Dies ist dann gegeben, wenn eine erste Hülle den darunter liegenden Kern von zersetzenden Einflüssen des Magen-Darm-Traktes schützt. Dafür sind anionische filmbildende Polymere bekannt wie z.B. Celluloseacetylphthalat oder Polymethylacrylsäurederivate. Die zweite Hülle muß dann aus einem Material bestehen, das von den Enzymen des Organismus nicht angegriffen, jedoch von den celluloseabbauenden Dickdarmbakterien zerlegt wird.

Diese Eigenschaft besitzen Pektine, Alginate und vor allem Cellulose und seine Derivate.

Erfindungsgemäß erhalten die Zubereitungen einen Überzug aus Pektin, Alginin, mikrokristalliner Cellulose, Cellulosederivaten wie Celluloseacetylphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Celluloseacetosuccinat, aus Benzophenylsalicylat und/oder Styrol-Maleinsäure-Copolymeren. Auch andere gleichwirkende Überzugstoffe können Anwendung finden.

Um das im Dickdarm freigesetzte Arzneimittel zur ausreichenden Resorption zu bringen, ist die Zugabe eines geeigneten Detergens erforderlich. Ohne einen solchen Zusatz findet keine ausreichende Resorption des Arzneimittels statt.

Hierfür geeignete Detergenzien sind unter anderen nichtionogene oberflächenaktive Mittel vom Ethertyp des Polyoxyethylens, anionische oberflächenaktive Mittel, insbesondere Eiweißettsäurekondensate und Laurylsulfonat, kationische oberflächenaktive Mittel, ampholytische oberflächenaktive Mittel, Gallensäure und deren Alkalisalze.

Erfindungsgemäß kann auch so verfahren werden, daß das Arzneimittel und der Resorptionsvermittler in Pellets verarbeitet werden, die durch eine Substanz umhüllt werden, die durch die Mikroflora des Darms entfernt wird. Damit die Pellets jedoch vom sauren Mageninhalt nicht beschädigt werden, ist eine Einbringung in Hartgelatine kapseln möglich, die nach der Füllung magensaft- und verdauungsenzymresistent dragiert werden.

Durch die kombinierte Anwendung dieser beiden Prinzipien

- Umhüllung des Präparates mit mindestens 2 Überzügen, durch die gewährleistet wird, daß der Wirkstoff erst im Dickdarm freigegeben und somit eine proteolytische Inaktivierung verhindert wird,
 - Zusatz von Detergenzien zur Förderung der Resorption von Arzneimitteln durch die Schleimhäute des Dickdarms
- ist es möglich, Arzneimittel mit Peptid-, Lipid- und/oder Kohlenhydratanteilen oral zur Anwendung zu bringen.

Beispiel 1

Drageekerne von 100 mg werden nach üblichem Verfahren so hergestellt, daß sie 5 mg wasserlösliches Lipopolysaccharid eines nicht pathogenen Escherichia coli-Stammes von 10 µg Polyoxyethylen-(2)-cethylether (Brij 52®) enthalten.

Etwa 2000 dieser Drageekerne werden im Luftsuspensionsverfahren mit einer Flüssigkeit gesprüht, die

mikrokristalline Cellulose	0,5 g
Ethylcellulose	4 g
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	12 g
Dibutylphthalat	4 g
Isopropanol	200 ml
Ethanol	200 ml

enthält.

Nach Trocknung erfolgt eine erneute Behandlung der Dragees im Luftsuspensionsverfahren mit einer Lösung aus

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	40 g
Isopropanol	320 g
Ethylacetat	320 g

Die Zeitdauer der Besprühung ist so gewählt, daß nach anschließender Trocknung die Dragees ein Gewicht von durchschnittlich 116 mg aufweisen.

Beispiel 2

Pellets von einem Durchmesser von etwa 1 mm werden nach üblichem Verfahren unter Zusatz von Bindemitteln so hergestellt, daß sie zu 25% aus dem Wirkstoff, dem Muramyl-dipeptid 2-(p-Aminophenyl-2-acetamido-2-desoxy-3-o-β-D-glukopyranosyl)-D-propionyl-L-alanyl-D-isoglutamin und zu 20% aus Polyoxyethylen-(4)-laurylether (Brij 30®) bestehen.

Diese Pellets werden im Luftsuspensionsverfahren mit einer Flüssigkeit gesprüht, die nachstehende Zusammensetzung aufweist:

mikrokristalline Cellulose	4 g
Ethylcellulose	50 g
Dibutylphthalat	20 g
Propandiol-1,2	12 g
Isopropanol	550 ml
Ethanol	500 ml

Die Zeitdauer der Besprühung wird so gewählt, daß nach Trocknung die Pellets eine Gewichtszunahme von 5% aufweisen. 205 mg der Pellets werden in eine Gelatine kapsel gefüllt und nach üblichem Verfahren magensaftresistent umhüllt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)